

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/56, 31/565, 31/575		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/26783 (43) Date de publication internationale: 25 juin 1998 (25.06.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02320 (22) Date de dépôt international: 17 décembre 1997 (17.12.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/15649 19 décembre 1996 (19.12.96) FR		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): OBERLANDER, Claude [FR/FR]; 2, rue Paul Albert, F-75018 Paris (FR). PIAZZA, Pier, Vincenzo [IT/FR]; Inserm U.259, Université de Bordeaux II, Domaine de Carreire, Rue Camille Saint Saëns, F-33077 Bordeaux Cedex (FR).		(74) Mandataire: VIEILLEFOSSÉ, Jean-Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).	
(54) Title: USES OF ANTI-GLUCOCORTICOID COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PSYCHOSES OR ADDICTIVE BEHAVIOURS (54) Titre: UTILISATIONS DES COMPOSÉS ANTIGLUCOCORTICOIDES POUR LE TRAITEMENT DES PSYCHOSES ET DES COMPORTEMENTS ADDICTIFS			
(57) Abstract The invention concerns the use of compounds with anti-glucocorticoid activity with the exception of mifepristone for preparing medicine for the prevention or treatment of psychoses or addictive behaviour.			
(57) Abrégé L'invention a pour objet l'application des composés ayant une activité antiglucocorticoïde à l'exception de la mifépristone pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des psychoses ou des comportements addictifs.			
Document AF-1 Cited in IDS for SUN-155P Serial No.09/244,457, filed February 4, 1999			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CP	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATIONS DES COMPOSÉS ANTIGLUCOCORTICOÏDES POUR LE TRAITEMENT DES PSYCHOSES ET DES COMPORTEMENTS ADDICTIFS

5

La présente invention a pour objet l'application des composés ayant une activité antiglucocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au 10 traitement des psychoses ou des comportements addictifs.

Les produits présentant une activité antiglucocorticoïde sont connus comme pouvant être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes ; ils permettent de lutter également contre 15 les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, le glaucome, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

20 Ils sont également connus comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées au syndrome de sevrage spontané ou précipité des narcotiques (demande de brevet européen EP 0676203).

Ils ont également été décrits comme médicaments destinés 25 au traitement des désordres de l'anxiété (demande de brevet internationale WO 95104536).

La demanderesse a mis en évidence l'application nouvelle et inattendue de ces produits, énoncée plus haut.

Les neurones dopaminergiques expriment les récepteurs 30 aux glucocorticoïdes. Il est très probable que les hormones glucocorticoïdes modifient l'activité de ces neurones par une action sur ces récepteurs.

L'action inattendue des anti-glucocorticoïdes réside dans leur efficacité particulière à agir comme substances 35 anti-dopaminergiques. En effet, ils diminuent de façon très importante la libération basale de dopamine et la libération de dopamine provoquée par des stimuli dépolarisants. La libération de dopamine est considérée comme l'un des para-

mètres les plus fiables pour évaluer l'activité dopaminergique.

Les effets anti-dopaminergiques des antiglucocorticoïdes permettent d'envisager leur utilisation comme agents thérapeutiques des psychoses et des comportements addictifs. D'une part, une hyper-activité des neurones dopaminergiques est associée à plusieurs troubles du comportement dont certains états psychotiques comme la schizophrénie. D'autre part, les effets addictifs des drogues résulteraient d'une activation extra-physiologique des neurones dopaminergiques qui sont spontanément hyper-actifs chez les sujets vulnérables à développer des comportements addictifs.

Le blocage pharmacologique de l'activité dopaminergique est classiquement opéré grâce aux antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Les antiglucocorticoïdes présentent plusieurs avantages par rapport à ces antagonistes. Ils réduisent l'activité dopaminergique dans un délai plus court (quelques heures contre plusieurs jours), ce qui devrait réduire la latence d'apparition des effets cliniques. D'autre part, les antiglucocorticoïdes devraient produire moins d'effets indésirables sur le comportement. En effet, aux doses efficaces sur l'activité dopaminergique, les antiglucocorticoïdes n'ont pas d'effets sédatifs et ne désorganisent pas le comportement moteur, effets caractéristiques des antagonistes dopaminergiques.

La présente invention a donc pour objet l'application des composés ayant une activité antiglucocorticoïde à l'exception de la mifépristone pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des psychoses et des comportements addictifs.

Sous le terme psychose, on entend notamment la schizophrénie et les états maniaques tels qu'ils sont définis dans le DSM-IV. L'addiction définit toute conduite compulsive de consommation où il apparaît une dépendance physique ou biologique à l'objet consommé. Sont inclus dans les addictions, notamment les toxicomanies aux drogues telles que les opiacés, les psychostimulants, les barbituriques et le cannabis ou dérivés, le tabagisme ou l'alcoolisme, les désordres

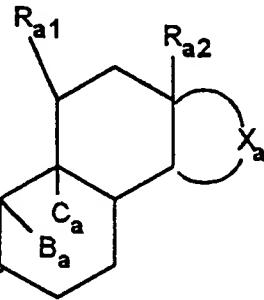
du comportement alimentaire comme la boulimie et les comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

En particulier, la présente invention a donc pour objet l'application des composés ayant une activité antiglucocorticoïde à l'exception de la mifépristone pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement d'une part de la schizophrénie et des états maniaques, et d'autre part des conduites compulsives de consommation vis-à-vis des drogues telles que les opiacés, les psychostimulants, les barbituriques et le cannabis (ou dérivés), de la nicotine ou de l'alcool, des désordres du comportement alimentaire tels que la boulimie et des comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (I) :

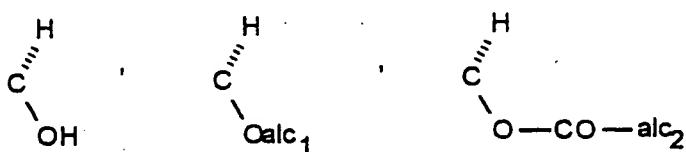
20

25



(I)

dans laquelle R_{a1} représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_{a2} représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, X_a représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement $C = A_a$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un groupement :



5

un groupement $C = NOH$, un groupement $C=NO-alc_3$, ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B_a et C_a 10 forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à l'exception de la 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophénol) 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one (Miféristone).

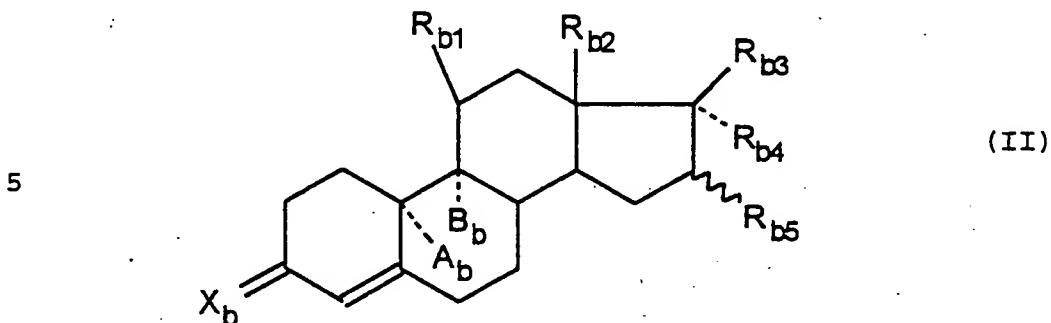
15 Les produits de formule générale (I) sont décrits et préparés dans le brevet européen EP 0057115 et dans le certificat d'addition FR 2625505.

Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants 20 et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention, sont définis dans le brevet européen et le certificat d'addition précités.

La présente invention a tout particulièrement pour objet 25 l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (I), choisis dans la liste suivante :

- N-oxyde du 21-chloro 17β -hydroxy 11β -(4-diméthyl aminophénol) 17α -19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one ;
- 30 - (Z) 11β -[4-(diméthylamino) phénol] 17β -hydroxy 17α -[(Z)-1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a plus précisément pour objet 35 l'application telle que définie précédemment caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (II) :



10 dans laquelle soit R_{b1} représente un radical thiényle éven-
tuellement substitué, un radical furyle, un radical cyclo-
alkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical phényle
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis
parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle,
15 alkyle, alkoxy, alkylthio éventuellement oxydé sous forme de
sulfoxyde ou de sulfone, alkényloxy ayant au plus 6 atomes de
carbone et phényloxy,
soit R_{b1} représente un radical naphtyle ou phényl-phényle ou
un radical alkyle ou alkényle portant éventuellement plu-
20 sieurs insaturations et ayant au plus 6 atomes de carbone,
 R_{b2} représente un radical méthyle ou éthyle,
 R_{b3} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle,
alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical
hydroxy, acétyle, hydroxyacétyle, carboxyalkoxy ayant de 2 à
25 4 atomes de carbone éventuellement estérifiée ou salifiée,
hydroxy-alkyle éventuellement estérifiée,
 R_{b4} représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un
radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes
de carbone éventuellement substitué par un radical amino,
30 alkylamino, dialkylamino, ou par un halogène, un radical
alkylthio, alkoxy, trialkylsilyl ou cyano,
 R_{b5} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en
position α ou β ,
 X_b représente un atome d'oxygène ou un radical hydroxyimino
35 ou alkoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en position
syn ou anti ;
 A_b et B_b représentent une fonction α -époxy ou une seconde
liaison entre les carbones 9 et 10 ;

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables lorsque R_{b4} représente un radical comportant une fonction amino.

Les produits de formule générale (II) sont décrits et 5 préparés dans les demandes de brevets ou brevets WO 83/03099, EP 0369881 et FR 2377418.

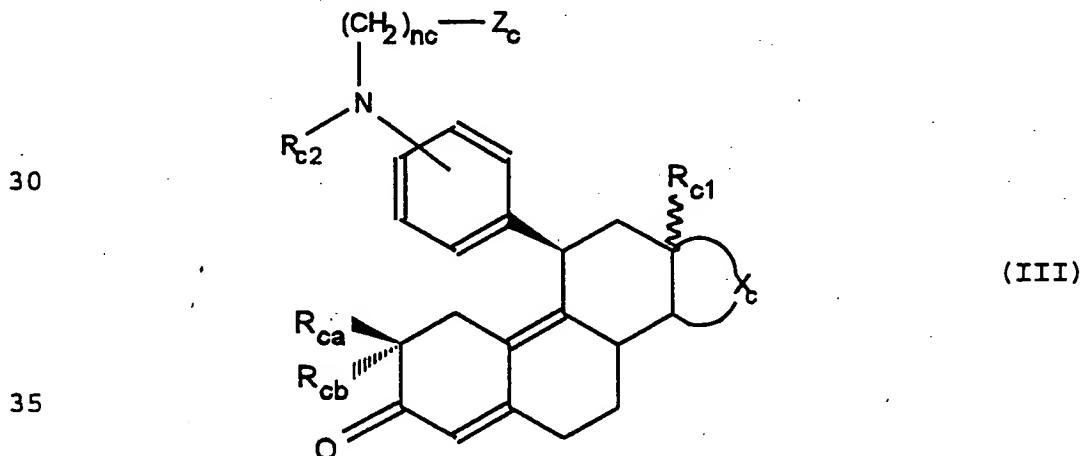
Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés 10 comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans les demandes de brevets ou brevets précités.

La présente invention a tout particulièrement pour objet 15 l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (II), choisis dans la liste suivante :

- 11β -[(4-méthylthio) phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one,
- $9\alpha,10\alpha$ -époxy 17β -hydroxy 11β -[(4-méthylsulfonyl) phényl] 20 17α -(prop-1-ynyl) estr-4-èn-3-one.

La présente invention a plus précisément pour objet 25 l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (III) :

25



dans laquelle R_{c1} représente un radical hydrocarboné aliphatic renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, R_{ca} et R_{cb} identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, R_{c2} 5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone et éventuellement substitué, n_c représente un entier de 1 à 6, Z_c représente un groupe carboxy libre ou salifié sous forme d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, d'un sel d'ammonium ou d'un sel d'amine, 10 X_c représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, et le trait ondulé en position 13 signifie que R_{c1} peut se trouver en position alpha ou bêta.

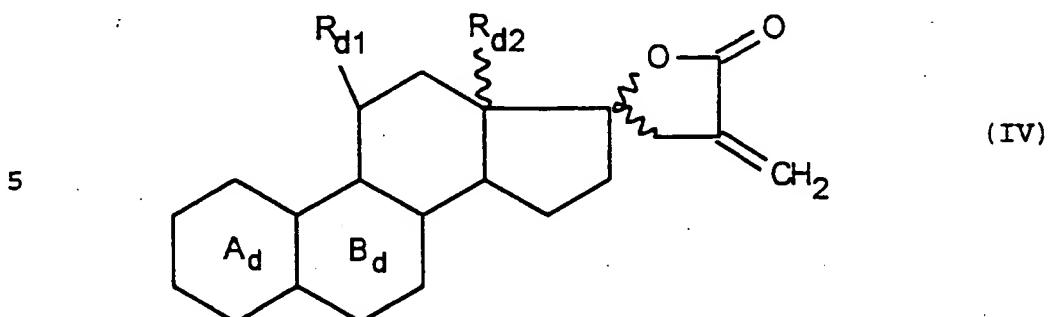
Les produits de formule générale (III) sont décrits et 15 préparés dans le brevet européen EP 0414606.

Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés comme des produits préférés dans le cadre de la présente 20 invention sont définis dans le brevet européen précité.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (III) choisis dans la liste suivante :

- 25 - sel de sodium de l'acide [[4-[21-chloro 17 β -hydroxy 3-oxo 19-nor 17 α -pregna-4,9-dièn-20-yn- [11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- sel de sodium de l'acide [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(2-propényl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- 30 - [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétate d'éthyle,
- sel de sodium de l'acide [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique.

La présente invention a plus précisément pour objet 35 l'application telle que définie précédemment caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (IV) :



10 dans laquelle R_{d1} représente :

soit un radical phényle, biphenyle, benzyle ou un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux thiényle, furyle, isothiényle, isofuryle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, pyridinyle ou

15 pipéridinyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

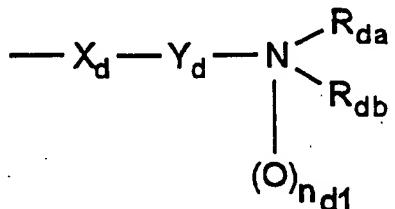
- les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle,

20 halogène, oxo, trialkylsilyle, alkoxy ou alkylthio, les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

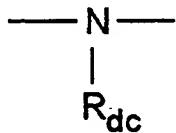
- les radicaux alkoxy, alkényloxy ou alkylthio éventuellement oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, tous ces

25 radicaux ayant au plus 4 atomes de carbone,

- les atomes d'halogène,
- les radicaux trialkylsilyle, chaque radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxy libre estérifié ou salifié,
- le radical



dans lequel X_d représente une simple liaison, un atome d'oxygène, de soufre ou un radical



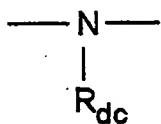
5

y_d représente une simple liaison, un radical alkylène, alkénylène ou alkynylène linéaire ou ramifié ayant au plus 8 atomes de carbone, n_{d1} représente 0 ou 1,

R_{da} et R_{db} identiques ou différents représentent :

- 10 . un atome d'hydrogène,
- . un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxy libre estérifiée ou salifiée, un radical trialkylsilyle, chaque radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 15 . un radical acyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, ou R_{da} et R_{db} forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un hétérocycle comportant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que lorsque X_d représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical

25



y_d ne peut pas être une simple liaison ou un radical méthylène,

R_{dc} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 30 soit R_{d1} représente un radical indényle ou quinoléinyde éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et éventuellement hydrogéné,
- R_{d2} en position α ou β représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 35 les traits ondulés en position 17 indiquent que le cycle lactonique peut se trouver dans l'une ou l'autre des positions possibles,

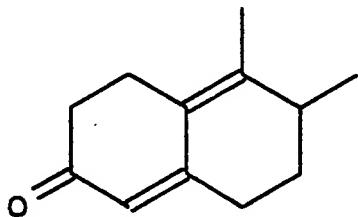
les cycles A_d et B_d représentent l'une des deux structures

10

suitantes :

a) soit A_d et B_d représentent le groupement :

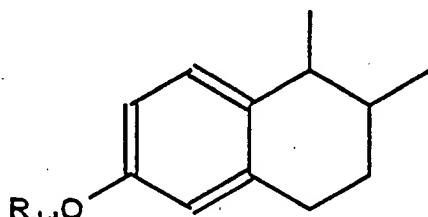
5



10

b) soit A_d et B_d représentent le groupement :

15



dans lequel R_{dd} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle et les atomes d'halogènes, ou R_{dd} représente un radical arylalkyle ayant au plus 12 atomes de carbone ou un radical acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ainsi que les sels des produits de formule (IV) avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

25 Les produits de formule générale (IV) sont décrits et préparés dans le brevet européen EP 0558416.

Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés 30 comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans le brevet européen précité.

La présente invention a tout spécialement pour objet, l'application telle que définie précédemment, du produit répondant à la formule générale (IV) suivant :

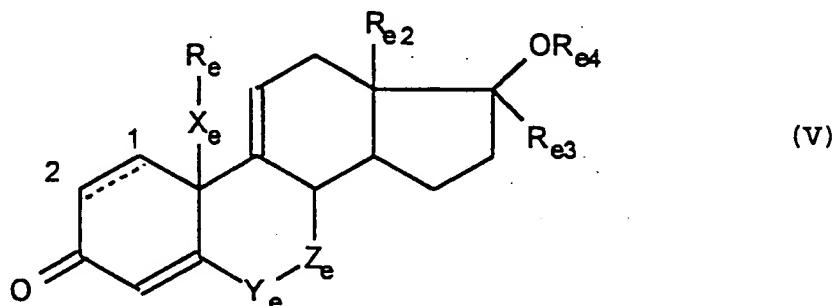
35 - γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 21-méthylène 3-oxo 19-nor 17α -pregna-4,9-diène-21-carboxylique.

La présente invention a plus précisément pour objet

l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (V) :

5

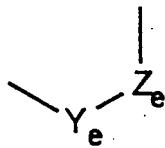
10



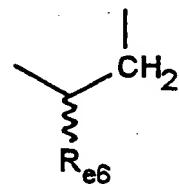
dans laquelle X_e et R_e sont tels que :

- soit X_e représente un radical méthylène et R_e représente ou bien un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,
- ou bien un radical vinyle ou éthynyle éventuellement substitué,
- soit X_e représente un atome de soufre ou une simple liaison et R_e représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,
- R_{e2} représente un radical méthyle ou éthyle,
- R_{e3} représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,
- 25 R_{e4} représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle,

représente :



30 ou bien un groupement

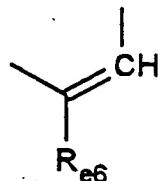


35

dans lequel R_{e6} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α et/ou β ,

12

ou bien un groupement

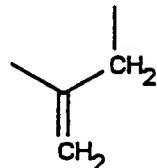


5

dans lequel R_{e6} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou bien un groupement

10



le trait pointillé en position 1(2) indique la présence éventuelle d'une seconde liaison carbone-carbone.

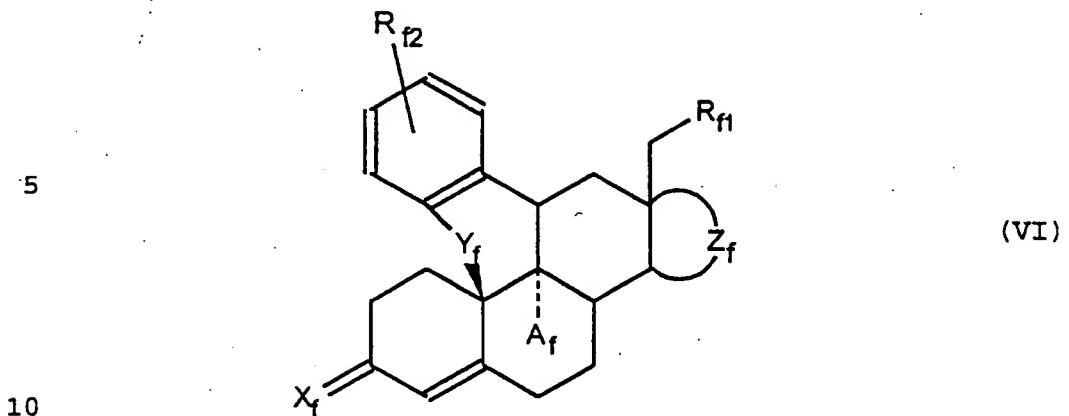
15 Les produits de formule générale (V) sont décrits et préparés dans le brevet européen EP 0188396.

Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés 20 comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans le brevet européen précité.

La présente invention a tout spécialement pour objet l'application telle que définie précédemment du produit, répondant à la formule générale (V) suivant :

25 - 17 β -hydroxy 10 β -[(4-méthyl phényl) méthyl] 17 α -prop-1-ynyl) estra-4,9(11)dièn-3-one,
 - 10 β -benzyl 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4,9(11)dièn-3-one.

La présente invention a plus précisément pour objet 30 l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VI) :



dans laquelle :

R_{f1} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,
 R_{f2} en position 4 ou 5 représente un atome d'hydrogène, un
15 groupement cyano, un groupement hétéroaryle, un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant jusqu'à 20 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupement oxo, un groupement OR_{f3} , un groupement SR_{f3} dans lesquels R_{f3} représente un atome d'hydrogène ou un groupement
20 alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupement OSO_2R_{f11} dans lequel R_{f11} représente un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone perfluoré ou un groupement $NR_{f3}R_{f4}$ dans lequel
soit R_{f3} est tel que défini plus haut et R_{f4} identique ou
25 différent de R_{f3} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupement cyano ou un groupement acyle ayant de 2 à 10 atomes de carbone,
soit R_{f3} et R_{f4} forment ensemble avec l'azote auquel ils sont
30 liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi N, O et S,
 X_f représente un groupement céto ou oxime,
 Z_f représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insatu-
35 rations,
 Y_f représente un groupement $-CH_2-$ ou un atome de soufre et
 A_f représente un atome d'hydrogène ou représente un groupement OH dans le cas où Y_f n'est pas un atome de soufre,

ainsi que les sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

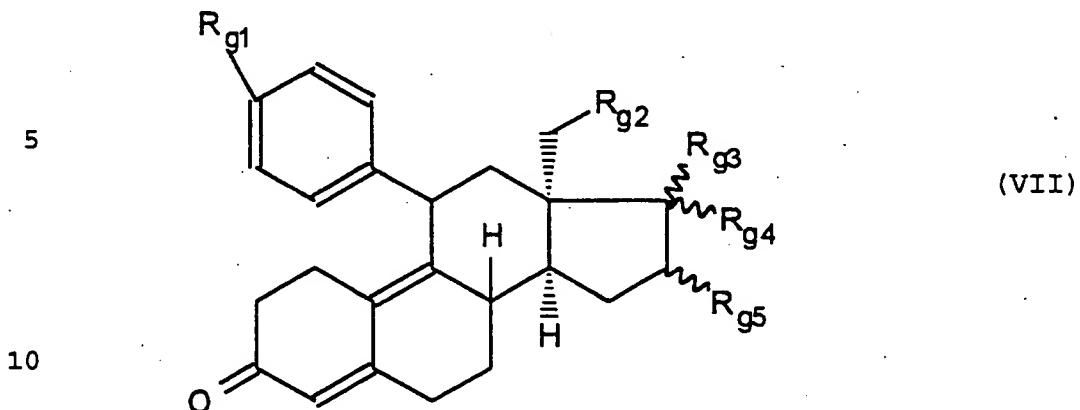
Les produits de formule générale (VI) sont décrits et préparés dans les brevets européens EP 283428, EP 0399632 et 5 EP 0347370.

Les définitions des divers substituants de ladite formule, ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans les brevets européens précités.

La présente invention a tout particulièrement pour objet l'application telle que définie précédemment des produits répondant à la formule générale (VI), choisis dans la liste suivante :

- 17-(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17 β -hydroxy 11 β ,19-(4-méthylthio-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 17-(prop-1-ynyl) 17 β -hydroxy 11 β ,19-(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 20 - 17-(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17 β -hydroxy 11 β ,19-(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 17-(prop-1-ynyl) 17 β -hydroxy 11 β ,19-(4-acétyl-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 9 α ,17 β -dihydroxy 11 β ,19-[4-(3-pyridyl)-0-phénylène] 17-
- 25 (prop-1-ynyl) 4-androstèn-3-one,
- 10 β ,11 β -(5-diméthylamino-0-phénylénethio) 17 β -hydroxy 17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-ényl) estr-4-èn-3-one.

La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VII) :



dans laquelle :

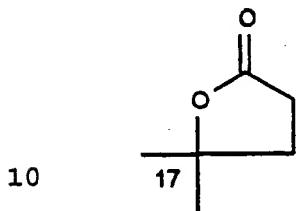
15 R_{g1} représente ou bien le groupement $NR_{gI}R_{gII}$, éventuellement oxydé sous forme de N-oxyde, dans lequel soit R_{gI} et R_{gII} identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R_{gI} et R_{gII} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils 20 sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi N, O et S, ou bien le groupement OR_{gIII} dans lequel R_{gIII} représente un groupement méthyle, éthyle, propyle, méthoxyphényle, alkyle ou β -diméthylamino éthyle,

25 R_{g2} représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou éthyle,
soit R_{g3} représente un groupement $-(CH_2)_{ng}-CH_3$ dans lequel ng est égal à 0 à 4, un groupement $-(CH_2)_{ng}-CH_2-O-R_{gIV}$ ou $-(CH_2)_{ng}-CH_2-S-R_{gIV}$ dans lequel ng est égal à 0 à 4 et R_{gIV} 30 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement $-CH=CH-(CH_2)_{ng}-OR_{gV}$, dans lequel ng est égal à 0 à 4 et R_{gV} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcanoyle ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement 35 $C\equiv C-X_g$, dans lequel X_g représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un halogène, un groupement $(CH_2)_{ng}-CH_2-CN$ dans lequel ng est égal à 0 à 3 ou un groupement $-CO-CH_2-Y_g$ dans lequel Y_g représente

un atome d'hydrogène ou OR_{gv}, R_{gv} étant tel que défini précédemment,

et R_{g4} représente un groupement hydroxy, alkoxo ou alkényloxy ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone,

5 soit R_{g3} et R_{g4} forment ensemble le cycle



10

avec R_{g3} en position α et R_{g4} en position β ou R_{g3} en position β et R_{g4} en position α

et R_{g5} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone en position α ou β , ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

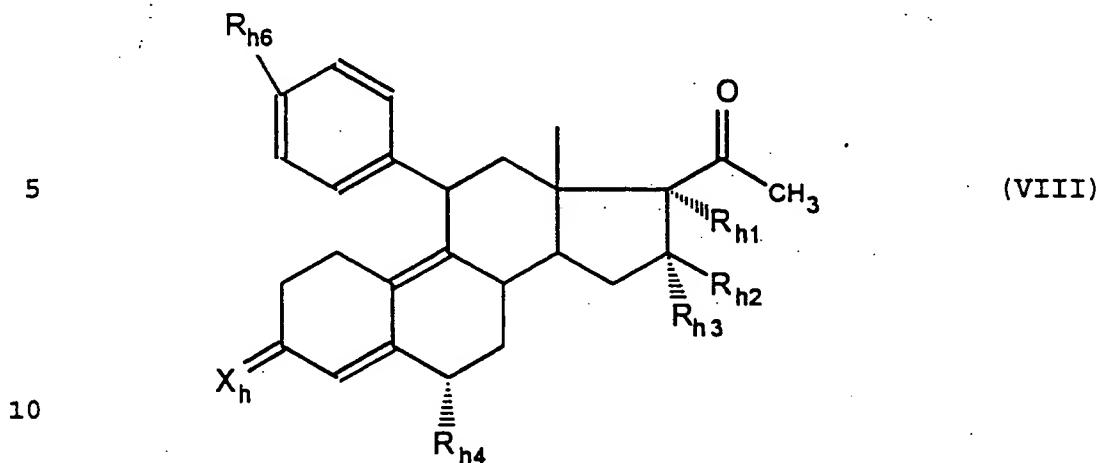
Les produits de formule générale (VII) sont décrits et préparés dans le brevet européen EP 0129499.

20 Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans le brevet européen précité.

25 La présente invention a tout spécialement pour objet l'application telle que définie précédemment, du produit répondant à la formule générale (VII), suivant :

- 11 β -[4-(diméthylamino) phényl] 17 α -hydroxy 17 β -(3-hydroxy propyl) 13 α -méthyl gona-4,9-dièn-3-one (Onapristone).

30 La présente invention a plus précisément pour objet l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VIII) :



dans laquelle :

- (i) R_{h1} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone, un groupement $-OH$, un groupement $OC(O)CH_3$ ou un groupement $OC(O)R_{h5}$ dans lequel R_{h5} représente un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant chacun au plus 8 atomes de carbone, ou un groupement aryle, R_{h2} représente un atome 20 d'hydrogène, R_{h3} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant chacun au plus 4 atomes de carbone, R_{h4} représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, fluor ou chlore, R_{h6} représente un atome d'hydrogène ou un groupement $(CH_3)_2N$, CH_3O , CH_3CO , CH_3S , 25 CH_3SO , CH_3SO_2 et X_h représente O ou $NOCH_3$, ou
- (ii) R_{h1} et R_{h2} forment ensemble une liaison carbone-carbone et R_{h3} , R_{h4} , R_{h6} et X_h sont tels que définis plus haut, ou
- (iii) R_{h1} et R_{h3} forment ensemble un groupement $-CH_2-$ ou $-N=N-CH_2-$, R_{h2} représente un atome d'hydrogène et R_{h4} , R_{h6} et 30 X_h sont tels que définis précédemment, ou
- (iv) R_{h2} et R_{h3} forment ensemble un groupement $=CH_2$ et R_{h1} , R_{h4} , R_{h6} et X_h sont tels que définis précédemment, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

35 Les produits de formule générale (VIII) sont décrits et préparés dans la demande de brevet WO 89/12448.

Les définitions des divers substituants de ladite formule ainsi que les valeurs particulières desdits substituants

et l'ensemble des produits synthétisés qui sont considérés comme des produits préférés dans le cadre de la présente invention sont définis dans la demande de brevet précitée.

La présente invention a tout spécialement pour objet 5 l'application telle que définie précédemment du produit, répondant à la formule générale (VIII), suivant :

- 17α -acétyloxy 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 19-nor-pregna 4,9-diène-3,20-dione.

La présente invention a plus précisément pour objet 10 l'application telle que définie précédemment, caractérisée en ce que le composé ayant une activité antiglucocorticoïde est la :

- 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 17β -hydroxy 17α -(3-hydroxy-1-propényle) estra-4,9-dièn-3-one (lilopristone).

15 Ce produit est décrit dans Research Disclosure RD286036 et RD276106.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus.

20 Les composés de l'invention sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparation injectable, de pommades, de 25 crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le 30 lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

35 L'invention s'étend notamment aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus, caractérisées en ce que les composés répondent à l'une quelconque des formules générales

(I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII) telles que définies précédemment.

L'invention s'étend plus particulièrement aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel que défini ci-dessus, caractérisées en ce que les composés répondant à l'une quelconque des formules générales (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII) sont choisis dans la liste suivante :

- N-oxyde du 21-chloro 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylamino phényl) 17α -19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one,
- (Z) 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 17β -hydroxy 17α -[(Z)-1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one,
- 11β -[(4-méthylthio) phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one,
- 15 - $9\alpha,10\alpha$ -époxy 17β -hydroxy 11β -[(4-méthylsulfonyl) phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-4-èn-3-one,
- sel de sodium de l'acide [[4-[21-chloro 17β -hydroxy 3-oxo 19-nor 17α -pregna-4,9-dièn-20-yn- $[11\beta$ -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- 20 - sel de sodium de l'acide [[4-[17β -hydroxy 3-oxo 17α -(2-propényl) estra-4,9-dièn- 11β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- [[4-[17β -hydroxy 3-oxo 17α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn- 11β -yl] phényl] méthylamino] acétate d'éthyle,
- sel de sodium de l'acide [[4-[17β -hydroxy 3-oxo 17α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn- 11β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- 25 - γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 21-méthylène 3-oxo 19-nor 17α -pregna-4,9-diène-21-carboxylique,
- 17β -hydroxy 10β -[(4-méthyl phényl) méthyl] 17α -prop-1-ynyl estra-4,9(11)dièn-3-one,
- 30 - 17 -(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-méthylthio-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 17 -(prop-1-ynyl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 35 - 17 -(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 17 -(prop-1-ynyl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-acétyl-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,

- $9\alpha,17\beta$ -dihydroxy $11\beta,19$ -[4-(3-pyridyl)-0-phénylène] 17 -
(prop-1-ynyl) 4-androstèn-3-one,
- $10\beta,11\beta$ -[5-diméthylamino-0-phénylène] 17β -hydroxy 17α -
(3-hydroxyprop-1(Z)-ényl) estr-4-én-3-one,
- 5 - 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 17α -hydroxy 17β -[3-hydroxy
propyl] 13α -méthyl gona-4,9-dièn-3-one (Onapristone),
- 17α -acétyloxy 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 19-nor-pregna
4,9-diène-3,20-dione,
- 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 17β -hydroxy 17α -[3-hydroxy
10 1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one.

La posologie utile varie en fonction du type de psychose ou d'addiction à prévenir ou à traiter et de la voie d'administration. Elle peut varier de 1 à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

15

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Expérience in vivo

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié 20 l'effet du blocage de chacun des deux types de récepteurs aux corticostéroïdes sur les effets locomoteurs de la morphine. Cette réponse comportementale a été choisie puisqu'elle met en jeu les neurones dopaminergiques. Seul le blocage des récepteurs de type II par la mifépristone et le 17β -hydroxy 25 10β -[(4-méthylphényle) méthyl] 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9(11)-dièn-3-one réduit considérablement la réponse à la morphine tandis que la spironolactone, antagoniste des récepteurs de type I, ne modifie pas significativement cette réponse. Dans une deuxième série d'expériences, nous avons 30 déterminé si l'influence des récepteurs de type II sur la réponse comportementale à la morphine dépendait véritablement de la dopamine. Pour ce faire, la morphine a été injectée directement dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), où se trouvent les corps cellulaires des neurones dopaminergiques. 35 Cette réponse comportementale dépend spécifiquement de l'activation des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Le blocage des récepteurs de type II diminue aussi la réponse locomotrice à l'injection intra-ATV de morphine. Dans une

troisième série d'expériences, nous avons examiné comment les récepteurs de type II pouvaient exercer leurs effets sur le système dopaminergique. Pour cela, nous avons mesuré par microdialyse intracérébrale l'effet du blocage de ces récepteurs sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Il a pu être observé une diminution très importante (plus de 50 %) des concentrations extracellulaires de dopamine à l'état basal et en réponse à la morphine. Il est important de signaler que l'administration des antagonistes des récepteurs de type II ne modifie pas le comportement moteur. En effet, ces substances n'ont d'effet ni sur la réponse locomotrice à un environnement nouveau, ni sur la réponse locomotrice à une injection de solvant (0,9 % de NaCl).

En conclusion, ces résultats montrent que les glucocorticoïdes modifient l'activité dopaminergique via les récepteurs de type II et que les antagonistes de ces récepteurs peuvent être utilisés pour bloquer l'activité dopaminergique.

Expériences in vitro

Les effets des antiglucocorticoïdes ont été testés sur la libération de dopamine de neurones dopaminergiques du mésencéphale en culture. Ce modèle *in vitro* permet de mesurer avec précision toute modification de l'activité de ces neurones.

La libération de dopamine est estimée par mesure directe de ses concentrations extracellulaires. La spironolactone (1 µM) ou le 17β-hydroxy 10β-[(4-méthylphényl) méthyl] 17α-(prop-1-ynyl) estra 4,9(11)-dièn-3-one (200 nM) ont été utilisés afin de bloquer respectivement les récepteurs aux corticostéroïdes de type I ou les récepteurs aux corticostéroïdes de type II. Dans la condition de culture qui a été utilisée, les neurones dopaminergiques se caractérisent par une libération basale de dopamine TTX-sensible et Ca²⁺ dépendante et par une libération provoquée par le K+, elle aussi, Ca²⁺ dépendante. De plus, ces neurones expriment des récepteurs présynaptiques et des sites de recapture fonctionnels. En effet, les niveaux extracellulaires de dopamine sont diminués par un agoniste (le quipirole, 10 µM) et augmentés par un antagoniste (le sulpiride 1 µM) des récepteurs dopami-

nergiques D2 ainsi que par des inhibiteurs de la recapture telles que la cocaine ($100 \mu\text{M}$) et l'amphétamine ($100 \mu\text{M}$). Les antagonistes des récepteurs aux corticostéroïdes ont, sur ce modèle *in vitro*, des effets similaires à ceux observés *in vivo*. L'antagoniste des récepteurs de type II diminue de façon importante (50 %) la libération basale de dopamine et la libération de dopamine provoquée par le K^+ . En revanche, l'antagoniste des récepteurs de type I n'a pas d'effet significatif. De plus, les effets de l'application combinée des deux antagonistes sont identiques à ceux de l'antagoniste de type II seul.

En conclusion, ces résultats indiquent de façon claire que les glucocorticoïdes contrôlent l'activité dopaminergique via les récepteurs de type II, et que les antagonistes sélectifs de ces récepteurs peuvent être utilisés pour diminuer l'activité dopaminergique. De plus, les effets des antigluco-corticoïdes en culture suggèrent que ces agents agissent de façon directe sur les neurones dopaminergiques. Ce résultat est très important puisqu'il conforte l'hypothèse d'une spécificité des effets observés.

REVENDICATIONS

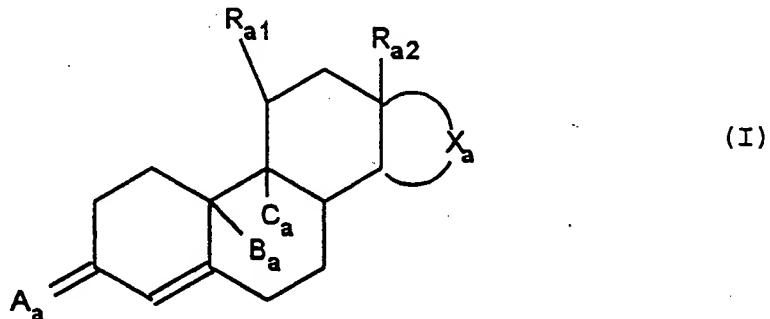
1) Application des composés ayant une activité antiglucocorticoïde à l'exception de la mifépristone pour la préparation
5 de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des psychoses et des comportements addictifs.

2) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que les psychoses sont choisies parmi la schizophrénie et les états maniaques.

10 3) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que les comportements addictifs sont choisis parmi les conduites compulsives de consommation vis-à-vis des drogues telles que les opiacés, les psychostimulants, les barbituriques et le cannabis ou dérivés, de la nicotine ou de
15 l'alcool, les désordres du comportement alimentaire tel que la boulimie et les comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

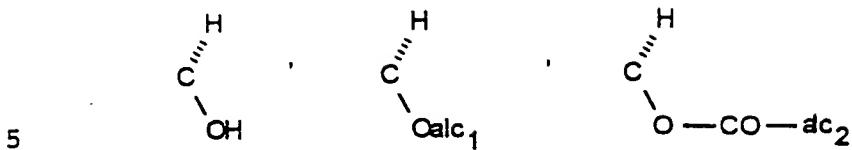
4) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité
20 antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (I) :

25



30 dans laquelle R_{a1} représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_{a2} représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes
35 de carbone, X_a représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement $C = A_a$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement :



un groupement C = NOH, un groupement C=NO-alc₃, ou un groupement CH₂, alc₁, alc₂ et alc₃ représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aral-kyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B_a et C_a forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à l'exception de la 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthyl-amino phényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

15 (Mifépristone).

5) Application selon la revendication 4, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule générale (I) sont choisis dans la liste suivante :

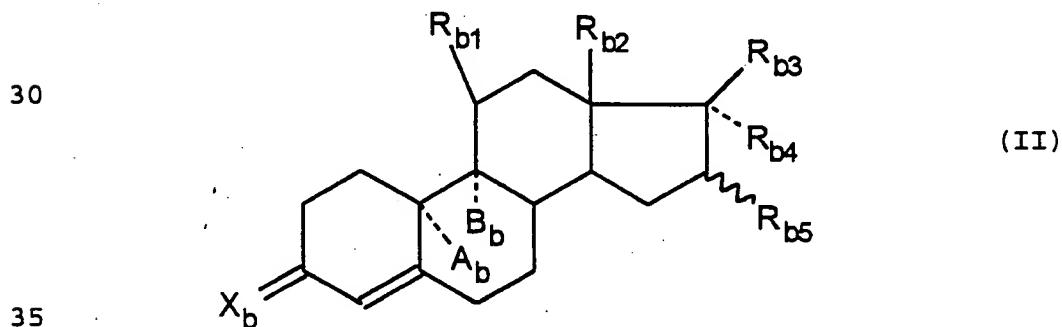
- N-oxyde du 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β - (4-diméthylamino

20 phényl) 17 α -19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

- (Z) 11 β -[4-(diméthylamino) phényl] 17 β -hydroxy 17 α -[(Z)-1-propényl] estra-4,9-dièn-3-one.

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

25 6) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (II) :



dans laquelle soit R_{b1} représente un radical thiényle éventuellement substitué, un radical furyle, un radical cyclo-

alkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone, un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, trifluorométhyle, alkyle, alkoxy, alkylthio éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, alkényloxy ayant au plus 6 atomes de carbone et phényloxy,

soit R_{b1} représente un radical naphtyle ou phényl-phényle ou un radical alkyle ou alkényle portant éventuellement plusieurs insaturations et ayant au plus 6 atomes de carbone,

10 R_{b2} représente un radical méthyle ou éthyle,
 R_{b3} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitué, un radical hydroxy, acétyle, hydroxyacétyle, carboxyalkoxy ayant de 2 à 4 atomes de carbone éventuellement estérifié ou salifié,

15 hydroxy-alkyle éventuellement estérifié,
 R_{b4} représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino, alkylamino, dialkylamino, ou par un halogène, un radical alkylthio, alkoxy, trialkylsilyl ou cyano,

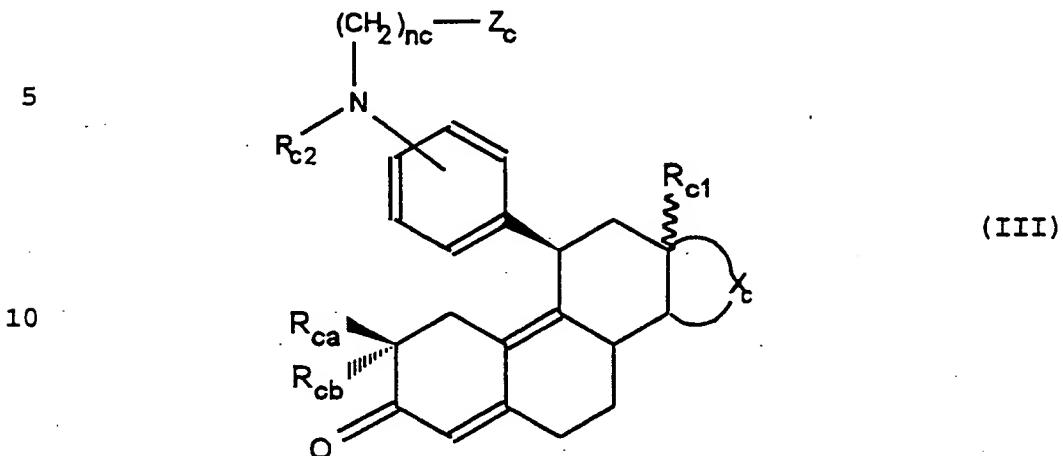
20 R_{b5} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α ou β ,
 X_b représente un atome d'oxygène ou un radical hydroxyimino ou alkoxyimino ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en position 25 syn ou anti ;
 A_b et B_b représentent une fonction α -époxy ou une seconde liaison entre les carbones 9 et 10 ; ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables lorsque R_{b4} représente un radical comportant une fonction amino.

30 7) Application selon la revendication 7, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule générale (II) sont choisis dans la liste suivante :
- 11β -[(4-méthylthio) phényl] 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one,

35 - $9\alpha,10\alpha$ -époxy 17β -hydroxy 11β -[(4-méthylsulfonyl) phényl] 17α -(prop-1-ynyl) estr-4-èn-3-one.

8) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à

3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (III) :



15 dans laquelle R_{C1} représente un radical hydrocarboné aliphatico renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, R_{Ca} et R_{Cb} identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, R_{C2} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone et éventuellement substitué,
20 nc représente un entier de 1 à 6, Z_c représente un groupe carboxy libre ou salifié sous forme d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, d'un sel d'ammonium ou d'un sel d'amine, X_c représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'une insaturation, et le trait ondulé en position 13 signifie que
25 R_{C1} peut se trouver en position alpha ou bêta.

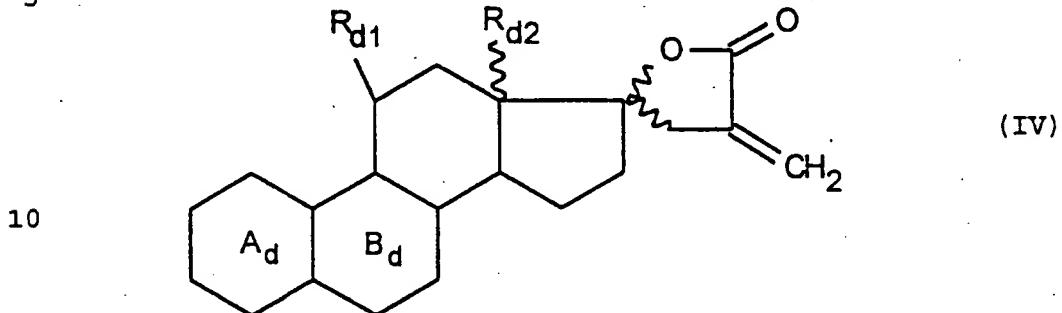
9) Application selon la revendication 9, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule générale (III) sont
30 choisis dans la liste suivante :

- sel de sodium de l'acide [[4-[21-chloro 17 β -hydroxy 3-oxo 19-nor 17 α -pregna-4,9-dièn-20-yn- [11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- sel de sodium de l'acide [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(2-propényl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique,
- [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(1-propynyl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétate d'éthyle,
- sel de sodium de l'acide [[4-[17 β -hydroxy 3-oxo 17 α -(1-pro-

pynyl) estra-4,9-dièn-11 β -yl] phényl] méthylamino] acétique.

10) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (IV) :

5



10

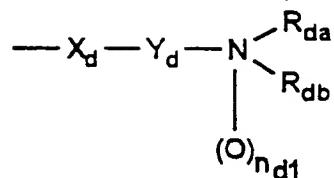
dans laquelle R_d1 représente :

15 soit un radical phényle, biphenyle, benzyle ou un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux thiényle, furyle, isothiényle, isofuryle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiadiazolyle, pyridinyle ou pipéridinyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué
20 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

- les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, oxo, trialkylsilyle, alkoxy ou alkylthio, les radicaux alkyle, alkoxy et alkylthio ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkoxy, alkényloxy ou alkylthio éventuellement oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, tous ces radicaux ayant au plus 4 atomes de carbone,
- 30 - les atomes d'halogène,
- les radicaux trialkylsilyle, chaque radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
- les radicaux hydroxyle, trifluorométhyle, acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxy libre estérifié ou salifié,

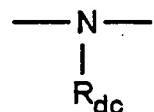
- le radical

5



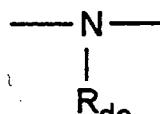
dans lequel X_d représente une simple liaison, un atome d'oxygène, de soufre ou un radical

10



Y_d représente une simple liaison, un radical alkylène, alkénylène ou alkynylène linéaire ou ramifié ayant au plus 8
 15 atomes de carbone, n_{d1} représente 0 ou 1,
 R_{da} et R_{db} identiques ou différents représentent :
 . un atome d'hydrogène,
 . un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxy libre estéri-
 20 fié ou salifié, un radical trialkylsilyle, chaque radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone,
 . un radical acyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, ou R_{da} et R_{db} forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un hétérocycle comportant éventuellement un autre hété-
 25 roatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote et éventuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu que lorsque X_d représente un atome de soufre, d'oxygène ou un radical

30



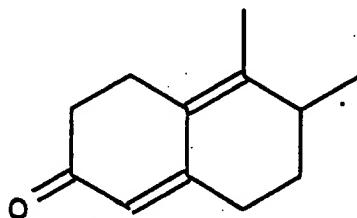
Y_d ne peut pas être une simple liaison ou un radical méthylène.

R_{dc} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 35 ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
soit R_{d1} représente un radical indényle ou quinoléinyde éven-
 tuellement substitué par un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et éventuellement hydrogéné,

R_{dd2} en position α ou β représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
les traits ondulés en position 17 indiquent que le cycle lactonique peut se trouver dans l'une ou l'autre des positions possibles,
les cycles A_d et B_d représentent l'une de deux structures suivantes :

a) soit A_d et B_d représentent le groupement :

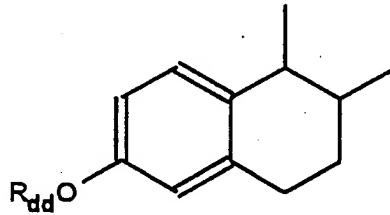
10



15

b) soit A_d et B_d représentent le groupement :

20

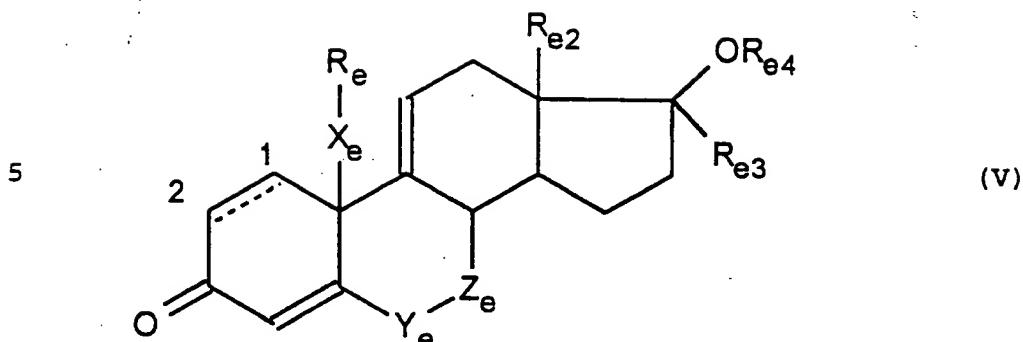


dans lequel R_{dd} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle et les atomes d'halogènes, ou R_{dd} représente un radical arylalkyle ayant au plus 12 atomes de carbone ou un radical acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ainsi que les sels des produits de formule (IV) avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

30 11) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que le composé répondant à la formule générale (IV) est la :

- γ -lactone de l'acide 17β -hydroxy 11β -[4-(diméthylamino) phényl] 21-méthylène 3-oxo 19-nor 17α -pregna-4,9-diène-21-carboxylique.

35 12) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (V) :



10.

dans laquelle X_e et R_e sont tels que :

- soit X_e représente un radical méthylène et R_e représente ou bien un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

15 ou bien un radical vinyle ou éthynyle éventuellement substitué,

- soit X_e représente un atome de soufre ou une simple liaison et R_e représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

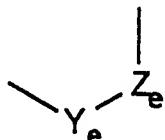
20 R_{e2} représente un radical méthyle ou éthyle,

R_{e3} représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 8 atomes de carbone, éventuellement substitué,

R_{e4} représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle,

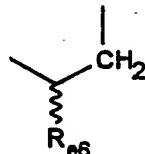
25

représente :



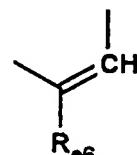
ou bien un groupement

30



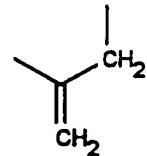
dans lequel R_{e6} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle en position α et/ou β ,

35 ou bien un groupement



dans lequel R_{e6} représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
ou bien un groupement

5



le trait pointillé en position 1(2) indique la présence éventuelle d'une seconde liaison carbone-carbone.

10 13) Application selon la revendication 13, caractérisée en ce que le composé répondant à la formule générale (V) est la :

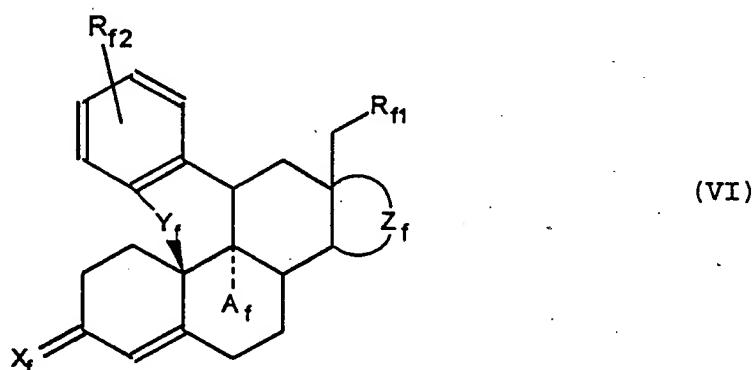
- 17β -hydroxy 10β -[(4-méthyl phényl) méthyl] 17α -prop-1-ynyl) estra-4,9(11)dièn-3-one,
- 10β -benzyl 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9(11)-

15 dièn-3-one.

14) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VI) :

20

25



dans laquelle :

30 R_{f1} représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle, R_{f2} en position 4 ou 5 représente un atome d'hydrogène, un

groupement cyano, un groupement hétéroaryle, un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant jusqu'à 20 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs group-

35 pement oxo, un groupement OR_{f3} , un groupement SR_{f3} dans lesquels R_{f3} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, un groupement

OSO_2R_{f11} dans lequel R_{f11} représente un groupement alkyle

ayant de 1 à 4 atomes de carbone perfluoré ou un groupement $NR_{f3}R_{f4}$ dans lequel

soit R_{f3} est tel que défini plus haut et R_{f4} identique ou différent de R_{f3} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone, un groupement cyano ou un groupement acyle ayant de 2 à 10 atomes de carbone,

soit R_{f3} et R_{f4} forment ensemble avec l'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi N, O et S,

X_f représente un groupement céto ou oxime,

Z_f représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturations,

15 Y_f représente un groupement $-CH_2-$ ou un atome de soufre et A_f représente un atome d'hydrogène ou représente un groupement OH dans le cas où Y_f n'est pas un atome de soufre, ainsi que les sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables.

20 15) Application selon la revendication 15, caractérisée en ce que les composés répondant à la formule générale (VI) sont choisis dans la liste suivante :

- 17-(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-méthylthio-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,

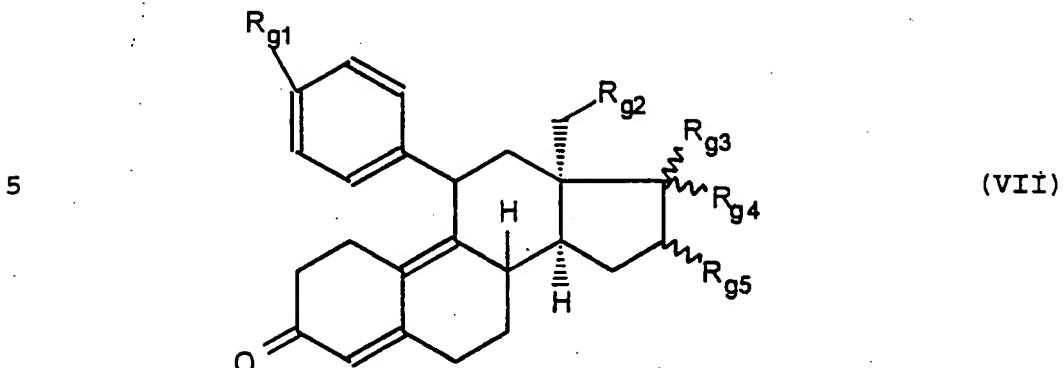
25 - 17-(prop-1-inyl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,

- 17-(3-hydroxy prop-1(Z)-ényl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-diméthylamino-0-phénylène) 4-androstèn-3-one,
- 17-(prop-1-inyl) 17β -hydroxy $11\beta,19$ -(4-acétyl-0-phénylène)

30 4-androstèn-3-one,

- $9\alpha,17\beta$ -dihydroxy $11\beta,19$ -[4-(3-pyridyl)-0-phénylène] 17-(prop-1-inyl) 4-androstèn-3-one,
- $10\beta,11\beta$ -(5-diméthylamino-0-phénylénethio) 17β -hydroxy 17α -(3-hydroxyprop-1(Z)-ényl) estr-4-én-3-one.

35 16) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VII) :



10

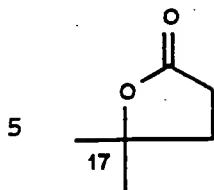
dans laquelle :

R_{g1} représente ou bien le groupement $NR_{gI}R_{gII}$, éventuellement oxydé sous forme de N-oxyde, dans lequel soit R_{gI} et R_{gII} identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou 15 un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R_{gI} et R_{gII} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un second hétéroatome choisi parmi N, O ou S, ou bien le groupement OR_{gIII} dans lequel R_{gIII} représente un 20 groupement méthyle, éthyle, propyle, methoxyphényle, alkyle ou β -diméthylamino éthyle,

R_{g2} représente un atome d'hydrogène, un groupement méthyle ou éthyle,

soit R_{g3} représente un groupement $-(CH_2)_{ng}-CH_3$ dans lequel ng 25 est égal à 0 à 4, un groupement $-(CH_2)_{ng}-CH_2-O-R_{gIV}$ ou $-(CH_2)_{ng}-CH_2-S-R_{gIV}$ dans lequel ng est égal à 0 à 4 et R_{gIV} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement $-CH=CH-(CH_2)_{ng}-OR_{gV}$, dans lequel ng est égal à 0 à 4 et R_{gV} représente un 30 atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou alcanoyle ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, un groupement $C\equiv C-X_g$, dans lequel X_g représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un halogène, un groupement $(CH_2)_{ng}-CH_2CN$ dans lequel ng est égal à 0 à 3 ou 35 un groupement $-CO-CH_2-Y_g$ dans lequel Y_g représente un atome d'hydrogène ou OR_{gV} , R_{gV} étant tel que défini précédemment, et R_{g4} représente un groupement hydroxy, alkoxy ou alkényloxy ayant chacun de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R_{g3} et R_{g4} forment ensemble le cycle



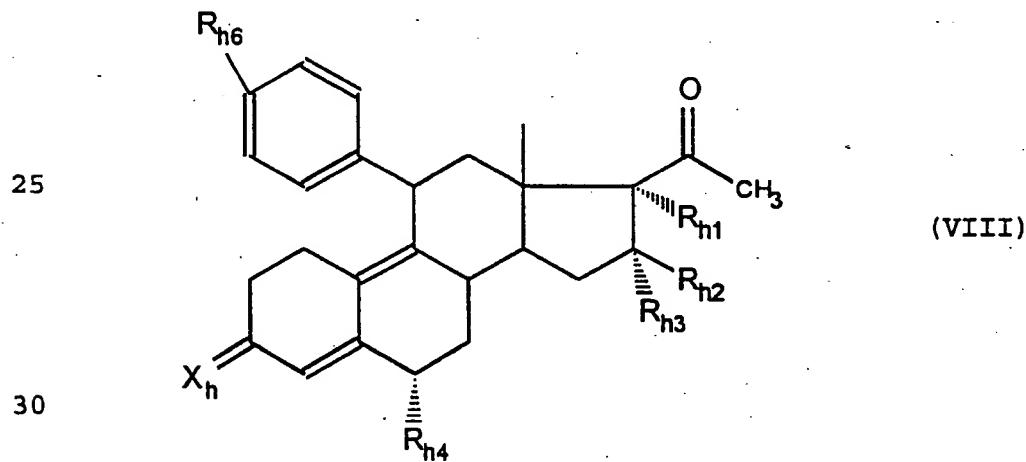
avec R_{g3} en position α et R_{g4} en position β ou R_{g3} en position β et R_{g4} en position α

10 et R_{g5} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone en position α ou β , ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

17) Application selon la revendication 17, caractérisée en ce 15 que le composé répondant à la formule générale (VII) est la :

- 11 β -[4-(diméthylamino) phényl] 17 α -hydroxy 17 β -(3-hydroxy propyl) 13 α -méthyl gona-4,9-dièn-3-one (Onapristone).

18) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les composés ayant une activité 20 antiglucocorticoïde répondent à la formule générale (VIII) :



dans laquelle :

(i) R_{h1} représente un atome d'hydrogène, un groupement 35 alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 4 atomes de carbone, un groupement -OH, un groupement OC(O)CH₃ ou un groupement OC(O)R_{h5} dans lequel R_{h5} représente un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant chacun au plus 8 atomes de

carbone, ou un groupement aryle, R_{h2} représente un atome d'hydrogène, R_{h3} représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alkényle ou alkynyle ayant chacun au plus 4 atomes de carbone, R_{h4} représente un atome d'hydrogène, un 5 groupement méthyle, fluor ou chlore, R_{h6} représente un atome d'hydrogène ou un groupement (CH₃)₂N, CH₃O, CH₃CO, CH₃S, CH₃SO, CH₃SO₂ et X_h représente O ou NOCH₃, ou
(ii) R_{h1} et R_{h2} forment ensemble une liaison carbone-carbone et R_{h3}, R_{h4}, R_{h6} et X_h sont tels que définis plus haut, ou
10 (iii) R_{h1} et R_{h3} forment ensemble un groupement -CH₂- ou -N=N-CH₂-, R_{h2} représente un atome d'hydrogène et R_{h4}, R_{h6} et X_h sont tels que définis précédemment, ou
(iv) R_{h2} et R_{h3} forment ensemble un groupement =CH₂ et R_{h1}, R_{h4}, R_{h6} et X_h sont tels que définis précédemment, ainsi que
15 leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

19) Application selon la revendication 19, caractérisée en ce que le composé répondant à la formule générale (VIII) est la - 17 α -acétyloxy 11 β -[4-(diméthylamino) phényl] 19-nor-pregna 20 4,9-diène-3,20-dione.

20) Application selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé ayant une activité antiglucocorticoïde est la liliopristone ou - 11 β -[4-(diméthylamino) phényl] 17 β -hydroxy 17 α -(3-hydroxy 25 1-propényl) estra-4,9-dièn-3-one.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 97/02320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/56 A61K31/565 A61K31/575

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>A.J. VAN DER LELY ET AL.: "Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol receptor antagonist mifepristone (RU 486)" ANN. INTERN. MED., vol. 114, no. 2, 1991, pages 143-144, XP002041041 see the whole document</p> <p>-----</p> <p>EP 0 676 203 A (ROUSSEL UCLAF) 11 October 1995 cited in the application</p> <p>-----</p> <p>WO 95 04536 A (AKZO NOBEL) 16 February 1995 cited in the application</p> <p>-----</p>	
<input type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 May 1998	14/05/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 676203 A	11-10-95	FR 2718354 A AU 1632695 A CA 2146600 A CN 1116929 A FI 951683 A HU 71468 A JP 7278017 A ZA 9502058 A	13-10-95 19-10-95 09-10-95 21-02-96 09-10-95 28-11-95 24-10-95 13-03-96
WO 9504536 A	16-02-95	AU 687088 B AU 7496894 A EP 0712311 A JP 9501172 T	19-02-98 28-02-95 22-05-96 04-02-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : Internationale No
PCT/FR 97/02320

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/56 A61K31/565 A61K31/575

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	A.J. VAN DER LEYL ET AL.: "Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol receptor antagonist mifepristone (RU 486)" ANN. INTERN. MED., vol. 114, no. 2, 1991, pages 143-144, XP002041041 voir le document en entier	
A	EP 0 676 203 A (ROUSSEL UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande	
A	WO 95 04536 A (AKZO NOBEL) 16 février 1995 cité dans la demande	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "U" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 4 mai 1998	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 14/05/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Klaver, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/02320

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 676203 A	11-10-95	FR 2718354 A AU 1632695 A CA 2146600 A CN 1116929 A FI 951683 A HU 71468 A JP 7278017 A ZA 9502058 A	13-10-95 19-10-95 09-10-95 21-02-96 09-10-95 28-11-95 24-10-95 13-03-96
WO 9504536 A	16-02-95	AU 687088 B AU 7496894 A EP 0712311 A JP 9501172 T	19-02-98 28-02-95 22-05-96 04-02-97